FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 N° .....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Henry PICHARD

Interne Pr. des Hôpitaux de Paris

NÉ LE 23 JANVIER 1900 A CAEN (CALVADOS)

LE NOVARSENOBENZOL

DANS LE TRAITEMENT DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

PRÉSIDENT :

M. Paul CARNOT, *Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE POLYGLOTTE N. L. DANZIG

26, Rue des Francs-Bourgeois

—

1926

LE DOYEN . . . . . **M. ROGER**

I.— PROFESSEURS

MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	N...
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT BEZANÇON ACHARD WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET HARTMANN LEJARS GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE

II.— AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE
Pathologie médicale	AUBERTIN
Pathologie chirurgicale	BASSET
Pathologie médicale	BAUDOUIN
Physiologie	BINET
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE
Histologie	BRANCA
Pathologie médicale	BRULÉ
Pharmacologie et matière médicale	BUSQUET
Pathologie chirurgicale	CADENAT
Histologie	CHAMPY
Pathologie médicale	CHIRAY
Pathologie médicale	CLERC
Hygiène	DEBRÉ
Anatomie pathologique	I. de JONG
Médecine légale	DUVOIR
Obstétrique	ÉCALLE
Pathologie médicale	FIESSINGER
Pathologie médicale	FOIX
Pathologie expérimentale	GARNIER
Pathologie médicale	HARVIER
Urologie	HEITZ-BOYER
Anatomie	HOVELACQUE
Parasitologie	JOYEUX
Chimie biologique	LABBÉ (Henri)
Pathologie chirurgicale	LARDENNOIS
Obstétrique	LE LORIER
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE
Pathologie médicale	LEMIERRE
Obstétrique	LÉVY-SOLAL
Pathologie mentale	LHERMITTE
Pathologie médicale	LIAN
Pathologie chirurgicale	MATHIEU
Obstétrique	METZGER
Pathologie chirurgicale	MOCQUOT
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Pathologie chirurgicale	MOURE
Histologie	MULON
Bactériologie	PHILIBERT
Pathologie médicale	RIBIERRE
Physiologie	RICHET Fils
Pathologie médicale	TANON
Obstétrique	VAUDESCAL
Histologie	VERNE
Pathologie médicale	VILLARET

III.— AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

	MM.
Pathologie médicale	GOUGEROT
Obstétrique	GUÉNIOT
Histologie	RETTERER

IV.— AGRÉGÉS CHARGÉS de COURS de CLINIQUE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AUVRAY
Clinique chirurgicale	CHEVASSU
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique médicale infantile	LEREBOULLET
Clinique médicale	LÉRI
Clinique médicale	LŒPER
Clinique chirurgicale	PROUST
Clinique médicale	RATHERY
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ

V.— CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.	MAUCLAIRE agrégé
Stomatologie	FREY
Education physique	CHAILLEY-BERT
Radiologie clinique.	LEDOUX-LEBARD

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA SŒUR

ET A MON BEAU-FRÈRE

M. LE DOCTEUR **FENESTRE**

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR **DANIEL**

Médecin en Chef du Personnel de l'Assistance Publique
Chevalier de la Légion d'Honneur

Meis et Amicis.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

(1920 - 1925)

Monsieur le Docteur LORTAT-JACOB
Monsieur le Docteur FUNCK-BRENTANO
Monsieur le Docteur CLOVIS-VINCENT
Monsieur le Docteur FELIX RAMOND
Monsieur le Docteur LOUIS BAZY
Monsieur le Docteur ALBERT COMTE
Monsieur le Docteur BRUHL

INTERNAT Pr.

(1925-1926)

Monsieur le Docteur NOEL FIESSINGER

Monsieur le Professeur LEGUEU

Monsieur le Docteur PAUL BRODIN

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRUHL

Médecin de l'Hôpital Bichat

Chevalier de la Légion d'Honneur

Avec l'expression de notre sincère gratitude pour son précieux enseignement et ses bienveillants conseils.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CARNOT

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Officier de la Légion d'Honneur

En reconnaissance de l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

LE NOVARSENOBENZOL

DANS LE TRAITEMENT

DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

INTRODUCTION

Depuis les temps les plus reculés, l'arsenic est considéré, par tous les thérapeutes, comme un tonique de premier ordre et un reconstituant précieux.

Les granules de Dioscoride, l'Arséniate de fer, la Liqueur de Fowler, et, plus près de nous, les Cacodylates, ont rendu et rendent encore d'utiles services, contre les états de dépression les plus divers.

La découverte de composés organiques, en facilitant l'administration de doses relativement considérables d'arsenic, a permis d'utiliser au maximum les qualités de ce métal, non seulement comme médicament tonique, mais aussi et tout spécialement, comme agent microbicide.

D'abord exclusivement employé dans le traitement de la syphilis, le Novarsénobenzol est, à présent, reconnu comme un remède efficace dans d'autres infections causées, non plus par les protozoaires, mais par les microbes.

Dans la présente étude, nous laisserons de côté le rôle spirochéticide, désormais classique, du médicament, pour concentrer notre attention sur ses propriétés antiseptiques générales.

Les expériences de laboratoire, *in vitro* et *in vivo*, sont venues confirmer les données théoriques relatives à ses propriétés antimicrobiennes, auxquelles la consécration clinique a été donnée par M. le Professeur CARNOT, dans son rapport à la Société de Biologie, en Décembre 1918.

Le Novarsenobenzol a reçu, depuis lors, tant en médecine qu'en chirurgie, de nombreuses applications dans les affections les plus variées, avec des fortunes diverses.

Il convient de rendre ici un hommage tout particulier à M. le Docteur BRUHL : ayant, l'un des premiers, compris tout l'intérêt de ces recherches thérapeutiques, il appliqua le Novarsenobenzol au traitement de deux infections particulièrement rebelles : le paludisme et la grippe ; encouragé par les brillants résultats obtenus, en particulier dans les formes graves de cette dernière affection, il s'attache encore, à l'heure actuelle, dans son service de l'Hôpital Bichat, à étudier l'action du médicament dans le traitement d'autres maladies.

Qu'il nous soit permis d'exprimer à ce Maître toute notre reconnaissance pour son bienveillant accueil et pour ses conseils si précieux en vue de l'élaboration de notre modeste travail.

BUT ET DIVISIONS DE L'OUVRAGE

Frappé des résultats cliniques du Novarsenobenzol dans certaines affections, il nous a semblé intéressant d'exposer quelques réflexions générales, et d'étudier plus particulièrement son action dans la Tuberculose pulmonaire où cette médication est, croyons-nous, chose nouvelle.

En vue d'appuyer nos observations sur une argumentation logique, il convient de reprendre des faits déjà connus.

Nous classerons donc les étapes de notre travail dans l'ordre suivant :

1° — Une rapide revue générale des travaux théoriques déjà publiés donnera une vue d'ensemble de la question.

2° — La nomenclature des diverses affections médicales ou chirurgicales, où les composés arsenicaux organiques ont été utilisés, nous servira de contrôle clinique. Nous n'envisagerons, bien entendu, que les maladies infectieuses microbiennes, à l'exclusion de la syphilis, des spirilloses et des autres maladies à protozoaires.

3° — Nous signalerons, enfin, les faits qui nous ont paru particulièrement dignes de remarque dans le traitement de la Tuberculose pulmonaire, et nous exposerons certains cas dans lesquels l'emploi systématique du Novarsenobenzol peut être considéré, à notre sens, comme une médication rationnelle.

PREMIÈRE PARTIE

DU ROLE ANTISEPTIQUE ET RECONSTITUANT DU NOVARSENOBENZOL

I

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Introduits en thérapeutique en 1912 par EHRLICH, les composés organiques arsenicaux désignés sous la dénomination générale d'arsenobenzènes permettent d'administrer, sans inconvénients notables, à l'homme et aux animaux, des doses d'arsenic considérées comme mortelles avec les anciennes préparations.

Le Novarsenobenzol, par exemple, renferme une proportion de 19 à 21 % d'arsenic ; cette forte teneur en principe actif lui confère des propriétés parasiticides remarquables, non seulement contre les protozoaires, mais aussi à l'égard de divers microbes.

1° — Ce pouvoir antiseptique a été mis en lumière par le Prof. P. CARNOT dans son rapport à la Société de Biologie, en date du 16 Décembre 1918.

Cet Auteur fait entrer les composés arsenicaux organiques dans la classe des antiseptiques généraux ; il note leurs heureux résultats dans l'antisepsie interne, confirmés, notamment, par les travaux de COLIBROOK et de DOUGLAS et conclut en affirmant sa confiance dans l'avenir de l'Arsenobenzol.

Il indique comment le fait de greffer des chaînes latérales sur des noyaux organo-métalliques a pu modifier à la fois, en sens inverse, leur toxicité et leur pouvoir antimicrobien.

2° — Les recherches de MM. BRUHL et MICHAUX, communiquées en 1919 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, ont précisé scientifiquement le pouvoir *in vitro* du Novarsenobenzol.

Ces Auteurs ont comparé les résultats obtenus sur des cultures de streptocoques, de staphylocoques, de diplocoques et de proteus.

Ils ont ensemencé de deux gouttes d'une colonie bactérienne émulsionnée dans de l'eau stérilisée, cinq tubes : l'un ne contenait pas d'antiseptique et servait de témoin ; les quatre autres contenaient des solutions de Novarsenobenzol, dosées respectivement à 1/2000, 1/1000 et 1/500.

Ils mettent à l'étuve à 37° pendant 24 heures et, après examen sur lame, ensemencent sur gélose-ascite en boîtes de Pétri : ces boîtes, mises à l'étuve, permettent la numération des colonies au bout de 24, 36 et 48 heures.

Voici les résultats comparatifs.

STREPTOCOQUE : 0 colonie avec la solution à 1/1000 et la solution à 1/500 au bout de 24 heures. Dans les solutions plus diluées, 30 et 125 colonies, contre 200 dans le tube témoin.

STAPHYLOCOQUE : Ce microbe n'est combattu efficacement que par des solutions plus concentrées, à 1/500 par exemple.

DIPLOCOQUE : Il disparaît avec la solution au 1/1000.

Dans tous les cas, les dilutions plus grandes ralentissent la germination du microbe.

" On ne saurait donc nier, concluent-ils, le pouvoir antiseptique "incontestable du Novarsenobenzol : il est très inférieur à celui du "sublimé, de l'acide phénique et autres antiseptiques. Son pouvoir "modéré permet d'émettre l'opinion qu'il est moins nocif pour les "cellules de l'organisme et autorise l'extension de ses essais au "cours des diverses infections ".

3° — En effet, si l'on recherche l'équivalent toxique du Novarsenobenzol, il se montre plutôt faible : le lapin survit, dans la plupart des cas, à la suite de l'injection intraveineuse d'une dose de *trente centigrammes* de Novarsenobenzol Billon par kilogramme de poids d'animal, ce qui constitue le standard d'expertise pour l'essai toxicologique de ce produit.

4° — Plus récemment, un savant américain, Allison, a montré qu'en solution à 1 /3000, le Novarsenobenzol possède déjà un pouvoir bactéricide intense sur des streptocoques virulents et, à dilutions plus faibles, un pouvoir inhibiteur.

5° — Pour clore cette série d'expériences, citons encore les recherches toutes récentes d'autres Auteurs américains (Young, White, Hill et Davis) qui n'ont apporté aucune donnée nouvelle.

Les recherches faites *in vivo* sont, à la vérité, des plus intéressantes, mais en trop petit nombre pour être concluantes.

Nous en empruntons le résumé à la remarquable Thèse de M. Bréville.

1° — En étudiant le pus des plaies, cet Auteur constatait, dès la première injection de Novarsenobenzol, et d'une manière constante, une stimulation de la phagocytose, accompagnant une diminution rapide du nombre des microbes.

Par contre, l'étude de la formule leucocytaire donnait des résultats douteux et parfois contradictoires : surtout, le rapport entre la diminution du nombre des microbes et l'augmentation du nombre des globules blancs était inconstant, mais, comme le dit Policard, ce n'est pas tant la phagocytose que l'action microbicide des humeurs qu'il importe de considérer.

Bréville croit, cependant, pouvoir assimiler l'action du Novarsenobenzol à celle, plus générale, de l'arsenic ; par une action analogue à celle des rayons X, l'arsenic détruit à la fois les globules rouges et les globules blancs; la destruction de ces derniers éléments met en liberté les ferments leucocytaires qui sont des agents microbicides ; après quoi les chiffres sanguins reviennent à la normale.

D'autre part, on observe, dans les organes hématopoiétiques, tout d'abord la nécrose d'un certain nombre de cellules, suivie d'une réparation très active : dans la moelle osseuse prolifèrent mononucléaires, hématies nucléées, myélocytes et normoblastes ; l'excitation de ces fonctions cellulaires entraîne une stimulation de la nutrition générale, à la base des bons effets généraux enregistrés chez les malades.

Nous sommes ici, il faut le remarquer. dans un domaine beaucoup plus spéculatif que scientifique.

2° — Tout récemment, le Professeur S. METANILKOW, de l'Institut Pasteur, reprend dans le *Bulletin Médical*, cette question de la stimulation de l'organisme dans la lutte contre les maladies infectieuses et attribue le terme de " stimulant " à un grand nombre de produits, notamment aux sels arsenicaux.

Il injecte des doses variables de substances très diverses à des cobayes qui reçoivent, le jour suivant, des doses mortelles de vibrions cholériques. Les cobayes ainsi préparés survivent, alors que les cobayes témoins, non stimulés auparavant, succombent.

Ces intéressantes expériences *in vivo* seraient, sans doute, à reprendre et à préciser en ce qui concerne l'Arsenobenzol.

3° — Enfin, signalons, à titre de confirmation plutôt clinique qu'expérimentale, les travaux de M. COURTADE, qui étudie à l'ultramicroscope les effets de la solution de Néo-salvarsan au 1/100e sur les microbes de la bouche, dont il constate la diminution rapide sous l'influence de ce composé.

Les résultats de ces diverses expériences ne sont point d'une netteté évidente, puisque l'expérience *in vitro* démontre le pouvoir antiseptique du médicament, tandis que l'expérience *in vivo*, particulièrement délicate à conduire, révèle une action stimulatrice. Il reste, en somme, beaucoup à faire pour interprèter la mécanisme humoral dans l'organisme vivant, en vue de régler et de rendre plus constante l'action clinique du Novarsenobenzol.

Il importe de mettre en lumière, dès maintenant, un point de physiologie pathologique qui prouve, dans une certaine mesure, le rôle antiseptique du Novarsenobenzol : c'est son *pouvoir antithermique* indéniable et constant.

" La fièvre ", dit M. GIRAUD, dans sa Thèse sur *Les formes graves de la grippe*, " est l'élément contre lequel le Novarsenobenzol semble agir avec le plus de bonheur ".

Cette constatation se retrouve dans toutes les observations publiées, quel que soit le facteur étiologique de l'infection.

C'est là une donnée qui mérite d'être retenue, au moment d'aborder l'étude d'une médication inédite de la tuberculose pulmonaire.

II

TRAITEMENT DES INFECTIONS CHIRURGICALES

C'est dans la pathologie chirurgicale que le Novarsenobenzol a reçu le moins d'applications. C'est pourtant là qu'il serait possible de vérifier à peu de frais, directement, localement, ses qualités antiseptiques et son absence de toxicité.

Le point de départ, dans ce domaine, date de 1915, époque à laquelle MM. Lacapère et Lenormant ont signalé, dans la *Presse Médicale*, les résultats favorables de l'Arsenobenzol, soit en injections intraveineuses, soit en applications locales, dans le traitement de certains processus gangreneux, avant et après amputation : transformation d'un état général franchement mauvais, chute de la température et, localement, arrêt très rapide de la suppuration au niveau du moignon ; telles furent leurs constatations.

Plus tard, en 1919, le Dr. Bréchot recherche le rôle du Novarsenobenzol dans les septicémies chirurgicales : il cite un cas particulièrement heureux, mais les résultats d'ensemble ne confèrent au médicament qu'un " rôle utile " : l'auteur note, toutefois, son " influence manifeste " sur les plaies récentes infectées et même gangreneuses et sur les plaies des parties molles. Les plaies compliquées de lésions du squelette sont moins nettement influencées.

M. Bréville, élève du Dr. Bréchot, arrive aux mêmes conclusions, dans sa Thèse de doctorat (1920). Il cite un cas d'ostéomyélite, où l'arsénothérapie permit la guérison par simple ostéotomie, alors que l'amputation semblait s'imposer. Il insiste, une fois de plus, sur l'incontestable action du Novarsenobenzol sur l'état général du sujet. Mais, plus spécialement, il met en lumière son importance en thérapeutique locale, sur *les plaies des parties molles*.

Et, en effet, c'est peut-être là la grande indication chirurgicale du Novarsenobenzol. Cette question mérite donc de nous arrêter

quelque peu ; de même que l'étude de *l'infection puerpérale*, où le traitement novarsenobenzolé est, dans ces derniers temps, passé au premier plan de l'actualité.

Plaies des parties molles

M. Bréville a réuni un certain nombre d'observations qui s'ajoutent à celles de M. Bréchot : ils étudient tout spécialement les plaies de guerre, ces vieilles plaies qui parfois, longtemps après la blessure, se remettent à suppurer interminablement et où la cicatrisation est si difficile à obtenir : là où toutes les autres méthodes échouent, le Novarsenobenzol se montre un merveilleux réparateur: son action se manifeste dès le 2e ou le 3e jour, par une détersion et un bourgeonnement rapides et une tendance marquée vers la cicatrisation.

Dans ses conclusions, Bréville attribue au médicament une action certaine sur la fièvre, qu'il a vue, à plusieurs reprises, tomber rapidement, en 2 à 3 jours, après la première injection.

Nous tenons à apporter à ces faits une contribution personnelle sous la forme d'une observation qui ouvre peut-être au Novarsenobenzol une voie nouvelle, celle du traitement des *ulcères variqueux*. (Observation 1, p. 35).

Il s'agissait d'ulcérations trophiques particulièrement rebelles à la réparation, sur un terrain variqueux.

Un homme, âgé de 56 ans, présentait, à la suite d'écorchures insignifiantes de prurit, au niveau de la face externe de la malléole droite, deux petites ulcérations ovalaires, suintantes et un peu sanieuses. Elles restèrent stationnaires pendant plus d'un mois, tandis que la peau des régions avoisinantes, violacée et œdématiée, était le siège de troubles trophiques et de douleurs, surtout marquées à la pression.

A la suite de l'échec de divers traitements, les plaies sont saupoudrées de Novarsenobenzol et recouvertes d'un pansement sec : en 2 jours, les phénomènes douloureux et inflammatoires s'amendent, mais l'on constate, par contre, une réaction suppurative assez nette.

Une nouvelle application de la même poudre tarit la suppuration. La plaie se met à bourgeonner et la cicatrisation devient définitive en 10 jours.

On ne saurait tirer aucune conclusion générale de cette observation unique ; il convient, toutefois, de la rapprocher de certains faits d'ordre médical.

On sait, tout d'abord, que le Novarsenobenzol assèche rapidement les lésions ulcéreuses syphilitiques et abrège, sans conteste, la durée de leur réparation ; ne peut-on pas penser qu'il y ait là, en dehors de l'action spirillicide, une véritable influence antiseptique locale ?

D'autre part, au cours de la grippe de 1919, M. Bruhl fut appelé à traiter une forme extrêmement grave de pleurésie purulente grippale chez un malade qui dut subir une thoracotomie et fut guéri grâce à l'arsénothérapie : nous aurons l'occasion de citer cette observation. Retenons, dès à présent, que la plaie opératoire, saupoudrée de Novarsenobenzol, se cicatrisa dans des conditions remarquables de rapidité.

Infection Puerpérale

Les premiers essais de Novarsenobenzol dans l'infection puerpérale datent de 1922-1923 et furent exposés en France, dans les Thèses de M. Joanny, élève du Dr. Bouffe de Saint-Blaise, et de M. Touchard, élève du Dr. Cathala.

M. Joanny apporte un important recueil d'observations et expose une statistique de mortalité globale réduite de 0.27 % pour 1922, à 0.04 % pour 1923.

Par contre, Mlle Oriez (Thèse de Lyon 1924) prétend restreindre, dans les termes suivants, l'action du Novarsenobenzol : " Les cas où la médication arsenicale agit d'une façon décisive sur les fièvres du post-partum paraissent relever d'autres facteurs étiologiques que l'infection microbienne ; de ces facteurs, il en est un que nous pouvons affirmer, c'est le facteur syphilitique ". Mais

il lui faut alléguer, pour les besoins de sa cause, que la syphilis prend fréquemment une forme fébrile au cours de la grossesse, assertion qui s'écarte de l'opinion classique, sans être appuyée de preuves bien convaincantes.

D'ailleurs, il nous a été donné à nous-même de relever, dans le service du Dr. Bruhl, un cas très favorable de l'action arsenicale dans une infection vraisemblablement *post-abortum*, entrée par erreur en Médecine (Observation II, p. 36).

Il s'agissait d'une jeune fille de 22 ans, malade depuis une quinzaine de jours et dont l'état général grave avait fait penser à une fièvre typhoïde.

A son entrée (le 3 Novembre 1925), on constate une température élevée, oscillant entre 38° et 39°, avec un état typhique. Cependant, aucun signe clinique, tant intestinal que somatique, ne révèle une infection éberthienne. Au toucher, on trouve le cul-de-sac droit empâté et douloureux.

Elle n'avoue, dans ses antécédents, aucun avortement récent et seulement, 7 mois auparavant, un accouchement à terme, suivi d'une infection post-partum, dont elle guérit.

Le chirurgien, consulté, croit à une rétention lochiale et décide, le 15 Novembre, un curettage : celui-ci est suivi, le lendemain, d'une forte hyperthermie ; l'état général est inquiétant.

On institue, à ce moment, le traitement arsenobenzolé par la voie intraveineuse. Dès la première injection, la température descend à 39°5, à 38°5, puis, après la troisième injection, à 37°9.

On pratique ainsi huit injections successives, avec un total de 1 gr. 40 de Novarsenobenzol : la température se maintient entre 37° et 38°, l'état général devient assez satisfaisant pour permettre à la malade de quitter le service le 8 Décembre, en bon état.

III

TRAITEMENT DE QUELQUES AFFECTIONS MÉDICALES

Nous envisageons uniquement ici les essais tentés contre les maladies infectieuses microbiennes.

1° — Il n'existe pas de documentation très précise en ce qui concerne les *septicémies* : cependant, le Novarsenobenzol est cité dans diverses monographies, comme un traitement utile de la fièvre typhoïde.

D'autre part, CAPPS, en Amérique, aurait employé avec succès la médication arsenicale dans le traitement d'*endocardites malignes* à forme prolongée.

2° — La littérature est plus abondante en ce qui concerne les *maladies infectieuses* :

Dans la *scarlatine*, LEEDE en 1911, puis KLEMPERER et LENZMANN, en Allemagne, signalent les excellents effets de l'arsenothérapie sur la température et l'état général : LENZMANN conclut que le Salvarsan, s'il n'a pas une action abortive sur la maladie, lui imprime cependant une allure bénigne et empêche les manifestations secondaires, si dangereuses, de cette infection.

Dans la *variole*, un cas intéressant a été publié également par LENZMANN.

Dans le *charbon*, des résultats appréciables ont été rapportés par SCHLUSTER.

Enfin, dans l'*anémie pernicieuse* et la *leucémie*, dont on soupçonne fort, en bien des cas, l'étiologie infectieuse, les travaux de Vallardi, Byron, Braunwell et Perussia montrent des améliorations très sérieuses et même des guérisons.

3° — D'après un certain nombre d'auteurs, les arsenobenzènes seraient susceptibles d'utiles applications dans le traitement de l'*infection gonococcique* (blennorragie et arthrites).

L'arsénothérapie de la *blennorragie* a fait l'objet de la Thèse du Dr. Jorand (1920).

L'emploi de la même méthode dans le traitement des *arthrites gonococciques* sera le sujet de la Thèse, actuellement en préparation, d'un élève de M. le Docteur Bruhl.

4° — Il faut rattacher à ce chapitre une observation très favorable de MM. Oettinger et Fiessinger, concernant l'action des arsenobenzènes dans un cas de *rhumatisme chronique* où de nombreuses médications avaient été mises en œuvre sans résultats appréciables (Journal des Praticiens, 1920).

IV

TRAITEMENT DE CERTAINES INFECTIONS PULMONAIRES

Les affections de l'appareil respiratoire offrent un champ d'action des plus favorables à l'emploi du Novarsenobenzol; il convient toutefois, dans l'interprétation de certains succès, de ne pas perdre de vue la possibilité d'une association spirillaire.

Grippe

Dans la *grippe*, au cours de l'épidémie si meurtrière de 1918-1919, le Novarsenobenzol a donné, entre les mains du Dr. Bruhl, des résultats souvent inespérés, qui firent l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux, en collaboration avec Mlle Frank.

Les résultats d'ensemble de cette médication ont été exposés dans la Thèse d'un autre élève du Service, M. le Dr. Giraud (1920).

M. Bruhl fut amené à utiliser le Novarsenobenzol en vue de lutter contre les spirilles considérés alors, de divers côtés, comme les facteurs étiologiques de la grippe.

Dans une communication à l'Académie de Médecine, en date du 8 Octobre 1918, M. de Verbizier, exposant ses recherches sur la flore parasitaire des crachats des grippés, y signalait la présence de spirochètes en notable quantité; il n'était pas rare d'en rencontrer 5 à 6 par champ microscopique. "Cette notion", ajoute l'Auteur, "doit "nous pousser à rechercher la part qui revient à ce germe dans la "gravité et la diffusion de la maladie". Il propose, en conséquence, de rechercher l'action curative des arsenicaux divers et de l'arsenobenzol en particulier.

D'autres Auteurs avaient été frappés par la fréquence des lésions hémorrhagiques (épistaxis, pneumonies accompagnées de véritables hémoptysies), tous symptômes observés couramment au cours des spirochétoses.

Les premiers essais, conduits avec une extrême prudence, d'abord par la voie buccale, puis par la voie intraveineuse, ont donné les résultats les plus encourageants.

La statistique, présentée par M. Bruhl et Mlle Franck, porte sur 138 cas. Le chiffre des guérisons, bien qu'impressionnant, ne traduit pas l'absolue réalité des résultats : en effet — et les auteurs insistent sur ce point — les essais ont, le plus souvent, porté sur des cas absolument désespérés : "c'était, pour le plus grand nombre "des malades traités, le tableau d'une asphyxie suraiguë, malades "impressionnants par leur visage livide, cyonosé, et par leur état "de prostration profonde."

Sans aboutir à l'idée d'une spécificité thérapeutique, le Docteur Giraud, d'accord avec son Maître, tire de ces considérations les conclusions suivantes :

« 1° — L'étude des symptômes, chez les grippés traités par le Novarsenobenzol, jointe à la statistique que nous donnons, nous permettent, croyons-nous, d'affirmer l'influence heureuse exercée par ce médicament sur l'évolution grippale, se traduisant surtout par une sédation rapide des symptômes généraux, suivie, à plus ou moins longue échéance, de l'amélioration des signes fonctionnels ; puis des signes physiques.

" 2° — L'innocuité du traitement est absolue. Aucune contre-indication ne mérite d'être retenue.

" 3° — La tolérance de l'organisme à l'égard du Novarsenobenzol est remarquable.

" 4° — La voie intra-veineuse paraît devoir être préférée à la voie buccale, surtout dans les formes graves.

" 5° — Nous pensons, enfin, que *les résultats obtenus dans le traitement de la grippe par l'emploi de ce médicament permettent d'envisager la possibilité de tentatives analogues dans les autres maladies infectieuses aiguës*".

Depuis l'époque où ces travaux ont paru, M. le Dr. Bruhl a eu l'occasion de traiter de nouveaux cas de grippe, par la même méthode, avec des résultats très probants. Nous citerons seulement, comme particulièrement typique, l'histoire clinique d'un Médecin de Paris, atteint d'une grippe compliquée, de haute gravité.

La présence d'une pleurésie gangreneuse, dont une vomique vint apporter la signature, nécessita une thoracotomie, pratiquée, pour ainsi dire, in extremis. Condamné par ses Médecins, les Drs. Netter et Bruhl, ainsi que par son Chirurgien, le Professeur Gosset, le malade fut soumis, après l'opération, au traitement novarsenobenzolé. Sous l'influence d'une dizaine d'injections intraveineuses, on assista à une véritable résurrection et le malade guérit complètement. En même temps, sa plaie opératoire, saupoudrée de Novarsenobenzol, se cicatrisait très vite et sans complications (Obs. III, page 37).

Gangrène Pulmonaire

Dans la *gangrène pulmonaire*, l'efficacité des composés arsenicaux organiques, utilisés isolément ou associés au Sérum antigangreneux, n'est plus à démontrer; le pronostic de l'affection s'est trouvé, de ce fait, considérablement amélioré, comme en témoignent plusieurs cas de guérison qu'il nous a été donné d'observer. Dans l'une de nos observations, il s'agit d'un processus gangreneux compliquant l'évolution d'une tuberculose déjà confirmée (Observation X).

Dilatation des Bronches

Dans la *dilatation des bronches*, le Novarsenobenzol a procuré également de notables améliorations, au cours des poussées infectieuses successives caractéristiques de cette affection, comme en témoigne l'observation suivante (Obs. IV, p. 37).

Un homme de 38 ans, atteint de bronchite chronique depuis plusieurs années, présentait un état général fort altéré, progres-

sivement aggravé par une série de congestions pulmonaires à répétition.

A son entrée à l'Hôpital, on note un foyer de congestion à la base du poumon gauche, avec une température qui se maintient aux environs de 38°–38°5.

La gravité de l'état général fait penser, tout d'abord, à la tuberculose; mais on ne constate ni signes stéthoscopiques aux sommets, ni bacilles de Koch dans les crachats. Par contre, la localisation de foyers successifs à la base, l'expectoration caractéristique avec une flore microbienne abondante, ainsi que les résultats radioscopiques, font porter le diagnostic de dilatation des bronches.

L'hypothèse d'une syphilis latente ayant été confirmée par une réaction de Wassermann positive, un traitement novarsenobenzolé fut institué sans retard.

Le malade reçut, en 4 ou 5 injections, une dose totale de 1gr.65 de produit. A la suite de ce traitement, la température revint à la normale et les signes congestifs s'atténuèrent, pour disparaître bientôt complètement.

Cette notion d'une syphilis latente à la base d'un grand nombre de cas de dilatation des bronches mérite d'être discutée; il est logique de penser que l'on a affaire à de vieilles affections, torpides et déjà organisées, sur lesquelles aucun médicament spécifique ne saurait agir, comme tel, d'une façon bien évidente. La même médication peut, d'autre part, agir très efficacement sur les poussées congestives en vertu de son pouvoir réel sur l'élément infectieux causal.

DEUXIÈME PARTIE

DE L'EMPLOI DU NOVARSENOBENZOL DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

I

ANALYSES D'OBSERVATIONS

Exposons maintenant les résultats de notre propre expérimentation dans le traitement de la tuberculose pulmonaire par le Novarsenobenzol.

L'analyse d'un certain nombre d'observations choisies, en prenant soin d'écarter, à une exception près, celles où la syphilis pourrait être en cause, nous permettra de déterminer les formes justiciables de cette médication.

§ 1. — Etudions tout d'abord les formes de *tuberculose aux premiers stades*, où l'influence du médicament a le plus de chances de se manifester utilement.

L'observation V concerne un homme de 35 ans dont l'histoire clinique remonte seulement à un mois : asthénie, perte de l'appétit, amaigrissement.

Il entre à l'Hôpital le 2 Janvier 1926, pour un syndrome fébrile à début brusque : point de côté, frissons, fièvre.

A l'examen du malade, on constate aisément, au niveau de la base gauche, la présence de liquide, en petite quantité, mais qui paraît masquer des lésions pulmonaires sous-jacentes : les sommets présentent d'autre part, des signes de conglomération.

La radioscopie confirme l'existence d'un épanchement et montre des sommets mal éclairés, d'aspect tacheté et granité.

On pose donc le diagnostic de cortico-pleurite tuberculeuse. La présence du bacille de Koch n'a pu être vérifiée, en l'absence d'expectoration : mais l'examen du liquide, citrin et fibrineux, évacué par une ponction, révèle une abondante lymphocytose.

Les jours suivants — du 2 au 8 Janvier — les signes cliniques demeurent sans changement; la température se tient entre 39° et 40°; la dépression et l'asthénie sont très marquées.

A partir du 9 Janvier, le malade reçoit chaque jour, soit par la voie sous-cutanée, soit par la voie intraveineuse, une injection de 0 gr.15 de Novarsenobenzol et l'on continue ainsi jusqu'au 20 Janvier, date à laquelle 11 injections ont été pratiquées, avec une dose totale de 1 gr. 65 de produit.

Le 10 et le 11 Janvier, la température s'abaisse, en deux échelons, jusqu'à 37°6.

Elle se relève, toutefois, le jour même, à 39° et se maintient entre 38° et 39° les jours suivants, jusqu'au 18 Janvier. La défervescence moyenne est donc, dans l'ensemble, de 1°.

Le 18 Janvier survient la défervescence définitive (cf. courbe 1, page 25).

Parallèlement, l'on observe une amélioration très nette et rapide des autres symptômes : l'appétit revient, l'adynamie disparaît, la tension artérielle se relève, les urines sont plus abondantes. Les signes fonctionnels s'améliorent et les signes physiques eux-mêmes tendent à la résolution : la base gauche ne révèle plus rien d'anormal à l'auscultation.

L'influence favorable du Novarsenobenzol, dans une forme de tuberculose au début, apparaît très nettement dans cette observation.

§ 2. — A ce tableau clinique, nous pouvons opposer d'autres formes, représentées par des *tuberculoses cavitaires*, soit à grandes géodes, soit à spélonques localisées; à chacun des groupes de cette division, évidemment artificielle et schématique, répondent des effets plus ou moins marqués de l'arsénothérapie.

Un type de la première forme (grandes géodes) nous est fourni par l'observation VI.

Une malade, âgée de 18 ans, entre à l'Hôpital le 30 Octobre 1924, avec un état général grave. Le début de son affection, qui remonte à un an environ, a été marqué par une pleurésie.

La malade a perdu, en 6 mois, 12 kilogrammes; elle est asthénique. L'anorexie est presque absolue. Des sueurs profuses surviennent par poussées. Une toux continue provoque une expectoration avec B. K.

L'auscultation révèle de grosses lésions aux deux sommets ; ramollissement à droite, géode à gauche; signes d'infiltration dans toute l'étendue des deux poumons.

La température oscille entre 37°5-38°, d'une part, et 39°5-40°, d'autre part (cf.courbe 4, page 27).

On ne saurait, dans un cas de ce genre, attendre des Novarsenobenzènes une possibilité curative : l'amélioration obtenue s'est néanmoins montrée très nette.

En effet, le 15 Novembre, on commence un traitement comportant une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de Novarsenobenzol tous les deux jours.

Un crochet de défervescence, d'ailleurs transitoire, s'inscrit après la première injection.

L'abaissement thermique réel ne s'amorce que vers la 4me injection. Sous l'influence de nouvelles piqûres, au nombre de 10 au total, on voit les oscillations thermiques se resserrer entre 37°5 et 38°5.

En même temps, on constate une amélioration évidente des signes généraux et fonctionnels: l'amaigrissement progressif est enrayé

et le poids de la malade passe de 45 Kg. à son entrée à 46 Kg.500 le 10 Décembre. L'appétit revient peu à peu et le psychisme s'améliore.

Toutefois les signes physiques ne sont guère modifiés : le 21 Décembre, un pneumothorax se produit et le décès survient le lendemain.

Les observations VII et VIII ont trait à des cas à peu près semblables; on y note, de même, une amélioration réelle des signes généraux et fonctionnels.

En regard de ces formes particulièrement étendues, nous devrions mentionner celles où les géodes, très localisées, à l'oreille comme à l'écran, se cicatrisent incontestablement sous l'influence du Novarsenobenzol. Ces cas constituent, à vrai dire, des raretés cliniques et ne sont représentées, dans notre travail, que par une seule observation, d'ailleurs incomplète (Obs. XIII).

§ 3. — Dans d'autres cas de tuberculose avancée, le Novarsenobenzol agit dans des conditions un peu différentes; nous voulons parler des *poussées congestives*, modalités si fréquentes de l'extension du processus tuberculeux.

L'observation IX réalise ce type.

Il s'agit d'une tuberculose bilatérale, où la courbe thermique et l'étude des signes physiques révèlent une succession de poussées congestives : c'est au cours de ces poussées que le Novarsenobenzol fut utilisé.

Une première poussée (février 1924) se résout avec 0 gr. 60 du médicament. L'état général s'améliore, la dyspnée diminue; les signes physiques ne semblent pas s'aggraver.

Une seconde poussée congestive (mars 1924) est enrayée dans les mêmes conditions, après injection d'une dose totale de 0 gr.90 de Novarsenobenzol.

§ 4. — Relevons, enfin, quelques cas, un peu disparates, ayant bénéficié de l'arsénothérapie :

A) Notre observation X montre un cas de *gangrène pulmonaire* greffée sur une vieille tuberculose, chez une femme de 37 ans, présentant des antécédents indiscutables : pneumothorax artificiel, présence

de bacilles dans les crachats. Elle se présente à l'Hôpital pour des accidents pulmonaires aigus, et demeure pendant plusieurs jours dans un état grave d'intoxication. Les signes fonctionnels très marqués et les signes physiques sont ceux d'un syndrome pseudo-cavitaire siègeant à la partie moyenne du poumon droit.

Bientôt, l'expectoration gangreneuse caractéristique, avec une abondante flore aéro-anaérobie, donne la signature de l'infection.

Le traitement intraveineux par le Novarsenobenzol amène des résultats fort lents, mais favorables : après l'injection d'une dose totale de 1 gr. 90, on constate l'abaissement persistant de la température et la diminution des signes physiques, avec une amélioration évidente de l'état général.

Il est intéressant de signaler la gangrène du poumon comme une complication rare, mais non exceptionnelle, de la Tuberculose.

B) L'observation IX nous présente une *cirrhose du foie, d'origine à la fois alcoolique et tuberculeuse,* avec des *lésions pulmonaires* des sommets et de la base droite. La malade, âgée de 49 ans, présente un gros foie, avec des signes d'insuffisance hépatique; circulation collatérale; rate volumineuse.

Des poussées fébriles, dues au processus tuberculeux, sont traitées à deux reprises et jugulées chaque fois avec une dose totale de 0 gr.90 de Novarsenobenzol. Le point intéressant de cette observation est la bonne tolérance de la malade pour l'arsenic, en dépit d'une insuffisance hépatique évidente.

C) Dans l'Observation XII, nous avons affaire à une *tuberculose cavitaire chez un syphilitique.* L'expectoration contient des bacilles de Koch.

Le Novarsenobenzol exerça une influence très favorable tant sur l'ensemble des symptômes que sur l'état général; résultat qui ne doit pas nous étonner, connaissant le pronostic toujours fâcheux de l'association syphilis-tuberculose.

II

ANALYSE SYMPTOMATOLOGIQUE DE L'ACTION DU NOVARSENOBENZOL

L'étude des données fournies par nos observations nous permet d'étudier avec fruit l'action du médicament sur les divers symptômes de la tuberculose.

1. — SYMPTOMES GÉNÉRAUX

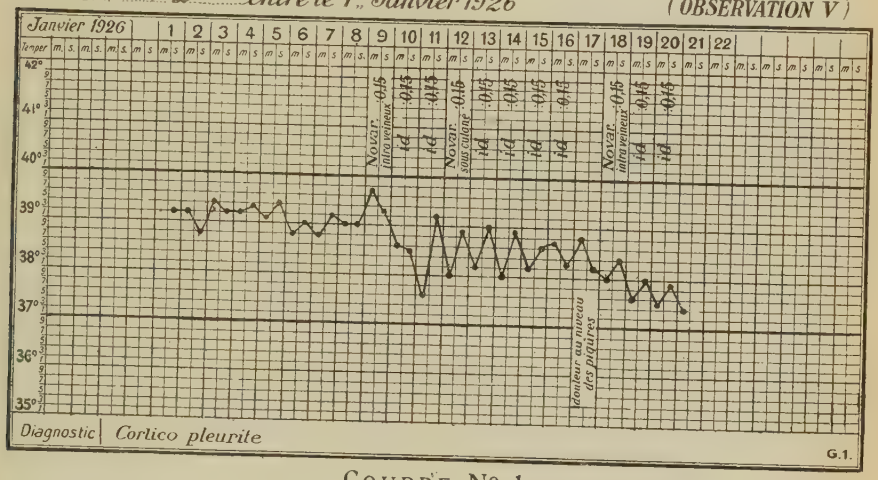
C'est ici que l'action du Novarsenobenzol se manifeste le mieux.

Fièvre

L'examen des courbes de température montre constamment une défervescence, laquelle, d'après les thèses de MM. Giraud et Touchard, peut s'effectuer selon l'un des types ci-dessous.

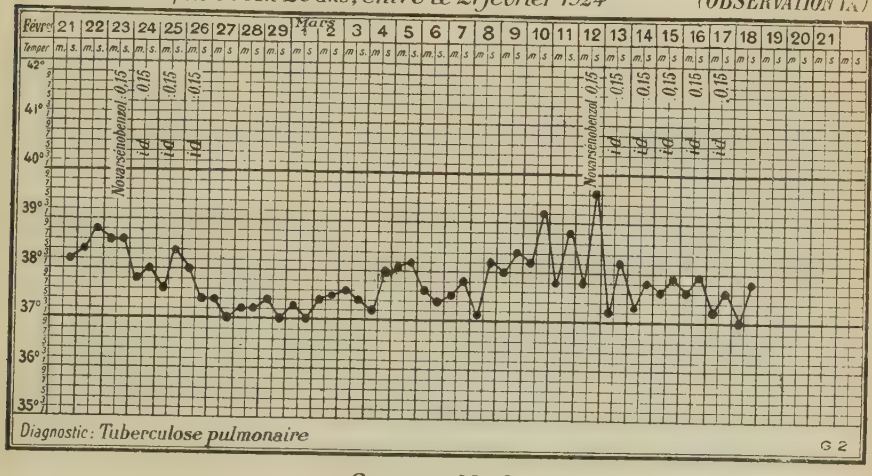
Il ne s'agit bien entendu, que d'un classement théorique, sans rapport nécessaire avec la gravité du pronostic : les trois premières courbes que nous allons présenter constituent presque, aux yeux des cliniciens, des *accidents*, tandis que la quatrième, avec sa chute thermique lente et continue, doit être regardée comme la plus communément rencontrée.

1° — *Défervescence lente*, survenant en 4 ou 5 jours, par petites oscillations : nous avons parfois rencontré ce type, par exemple dans l'Observation V :



COURBE N° 1

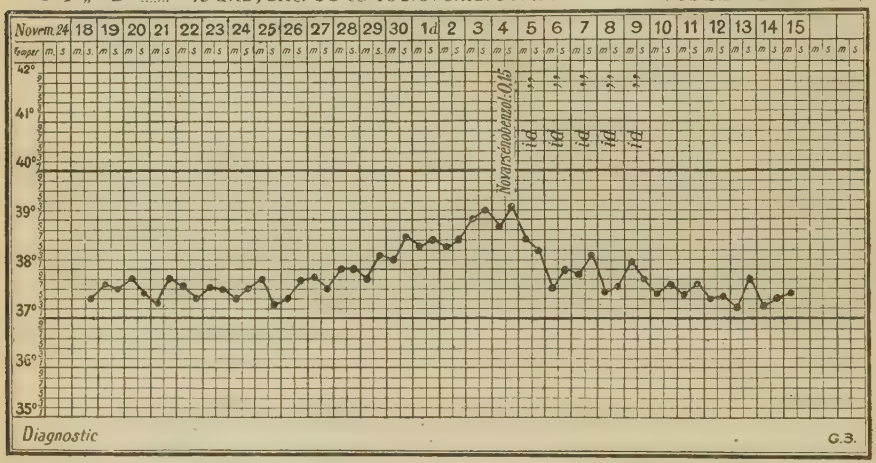
2° — *Défervescence brusque*, s'opérant en 24 heures et souvent moins, suivie habituellement d'une nouvelle ascension, terminée elle-même par une chute, comme dans l'Observation IX :



COURBE N° 2

3° — *Défervescence dédoublée*, comportant deux oscillations descendantes d'égale importance, en 48 heures.

La température est ainsi ramenée de 40° à 38°, et se maintient à ce niveau pendant quelques jours (Observation XI).



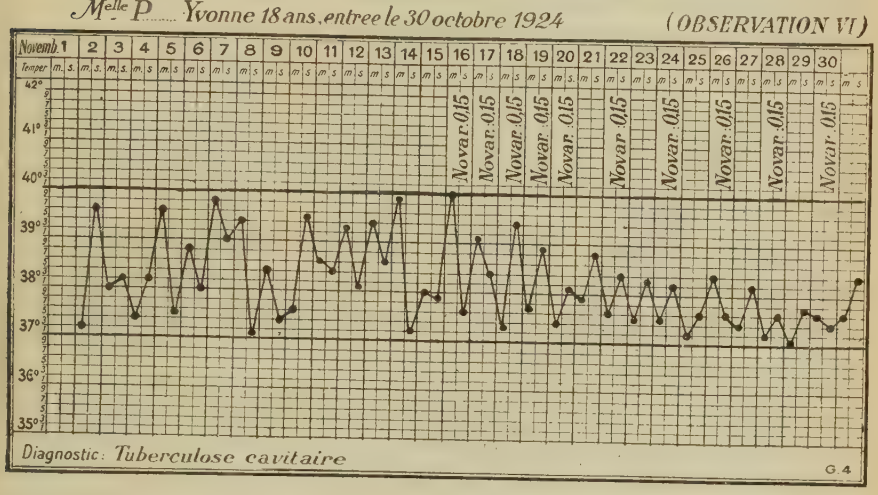
COURBE N° 3.

4° — *Défervescence atypique.* Ces divers modes de défervescence ne sauraient être considérés comme des types absolus, et l'on rencontre, surtout dans la tuberculose cavitaire, les formes de courbes les plus variées.

On ne saurait en effet assimiler les manifestations thermolytiques de la tuberculose à la crise franche et prévue des infections aiguës.

Dans les cas qui nous occupent, le principe infectieux continue, en dépit d'une saturation thérapeutique de l'organisme, à manifester sa virulence avec plus ou moins d'intensité, de sorte que la température ne tombe jamais complètement (Obs. VI, VII, VIII).

Dans le graphique ci-dessous, qui représente la courbe de l'Observation VI, la chute thermique est lente et progressive avec



COURBE N° 4.

resserrement des oscillations, qui s'établissent à 1° ou 1°5 au dessous du niveau moyen constaté avant le traitement.

MODALITÉS DE LA DÉFERVESCENCE

Chez les tuberculeux, la défervescence ne se produit, en général, qu'à la suite de 3 ou 4 injections, le malade ayant déjà reçu une dose totale de 45 à 60 centigrammes de Novarsenobenzol. *Dans la grippe*, M. GIRAUD parle, d'autre part, d'une défervescence précoce et rapide.

L'abaissement de température ainsi obtenu ne se montre pas durable, du moins dans les formes cavitaires; il n'est pas rare, toutefois, à la suite des injections, de voir la ligne des maxima s'établir à un niveau sensiblement inférieur à celui du début de la courbe. Le traitement peut, d'ailleurs, sans inconvénient, être renouvelé par la suite.

Certains cas résistants ne présentant qu'une amélioration thermique insignifiante et qui ne se produit que tardivement (obs. X).

Au dire des Auteurs cités plus haut, l'injection de Novarsenobenzol ne donne jamais lieu à une élévation de température; nous avons cependant chez une de nos malades, observé cette réaction, suivie, dès le lendemain, d'une défervescence.

Autres Symptomes généraux

L'augmentation du poids du malade est à peu près constante. Elle varie de 1 à 3 kilogr. au cours d'un traitement, et peut se poursuivre ultérieurement.

L'*asthénie* diminue; l'appétit revient, ce qui constitue un élément précieux d'amélioration de l'état général.

La *tension artérielle* se relève nettement, comme on peut le voir dans les observations où elle a été prise.

Une autre recherche intéressante, à laquelle nous regrettons de n'avoir pu nous livrer, est celle de l'*éosinophilie* qui présente un certain intérêt en vue du pronostic de l'affection.

II. — SIGNES FONCTIONNELS

Les signes fonctionnels s'améliorent moins constamment et dans une proportion moindre. Leur évolution favorable est d'ailleurs plus difficile à constater.

Néanmoins les *sueurs* paraissent bien influencées du fait de la chute de la température.

Dans les formes à poussées successives mentionnées plus haut, la *toux* et la *dyspnée* diminuent parallèlement à la résolution des symptômes infectieux et congestifs.

Le soulagement physique de ces pénibles manifestations ne manque pas d'amener une détente dans l'*état psychique* des malades, élément qu'on ne saurait négliger en matière de tuberculose.

III. — SIGNES PHYSIQUES

Les signes physiques réagissent d'une façon différente selon le degré d'ancienneté des lésions.

Dans les formes à *lésions récentes*, on assiste à une véritable régression des signes sthétoscopiques et le processus tuberculeux

peut se trouver efficacement enrayé; c'est ce qui arriva dans le cas de cortico-pleurite analysé ci-dessus.

Losqu'il s'agit *de lésions anciennes*, avec ramollissement ou cavités constituées, la régression des signes physiques n'a chance de se produire que dans deux circonstances :

1° — *Lésions très limitées*, où la cicatrisation peut être obtenue.

2° — *Poussées congestives*, susceptibles de résolution et, en tous cas, n'aboutissant pas à l'extension.

Les conditions de travail inhérentes à la confection d'une Thèse de doctorat ne permettent qu'une esquisse rapide des effets de la médication arséno-organique sur l'ensemble complexe des signes physiques. Une expérimentation systématique, s'étendant sur une longue période et comprenant un grand nombre de cas, avec des examens répétés et très rapprochés, sous le contrôle constant du microscope et de la radioscopie, permettrait seule des affirmations définitives.

Tels qu'ils se dégagent de nos observations, les résultats du traitement des tuberculeux par le Novarsenobenzol s'avèrent cependant remarquables et très supérieurs à ceux qu'auraient procurés, chez les mêmes malades, la cure habituelle d'hygiène, de repos et de suralimentation.

D'accord avec Mr. le Docteur Bruhl, nous estimons qu'on doit considérer l'arsénothérapie organique comme des plus utiles dans la plupart des formes de la tuberculose pulmonaire : en effet, par ses propriétés toniques et antiseptiques, l'arsenic apporte aux facultés défensives de l'organisme un précieux appoint, tandis que ses qualités antiseptiques agissent contre l'infection.

Le malade est donc en état de lutter activement contre l'attaque bacillaire et de tirer, à la faveur de ce barrage temporaire, un maximum de profit des autres procédés thérapeutiques mis en œuvre selon les cas: pneumothorax artificiel, cure climatique, métaux lourds, etc...

Même dans les cas avancés, alors que toute thérapeutique n'est qu'un palliatif, le Novarsenobenzol produit une sédation des symptômes et amène une détente appréciée du malade et de son entourage.

IV. — VALEUR BACTÉRICIDE

On s'accorde, comme nous l'avons dit, à reconnaître aux composés organiques de l'arsenic une action double : tonique et bactéricide. En ce qui concerne cette dernière action, on peut se demander si, en matière de tuberculose, elle s'exerce sur le bacille de Koch lui-même, ou seulement sur les associations microbiennes génératrices des complications.

Il semble, en réalité, qu'on ait attaché, jadis, une importance exagérée à ces infections secondaires en tant que facteurs d'aggravation de la maladie.

Le rôle actif de ces associations dans l'évolution du processus pathologique a été énergiquement contesté au 5e Congrès de la Tuberculose (1923), par Bezançon et Chevalley, qui leur concèdent tout au plus, une influence déchaînante ou aggravante à l'égard de certains épisodes aigus.

D'autre part, des examens répétés de crachats frais et lavés ont montré à Courmont et Boissel, dans 81 % des cas, l'existence du bacille de Koch à l'état isolé (Académie de Médecine, 1923).

Or, sous l'influence du Novarsenobenzol, nous voyons la température s'abaisser dans la presque unanimité des cas, ce qui tend à démontrer une action directe sur le bacille tuberculeux.

Empressons-nous d'ajouter, afin de dissiper toute équivoque, qu'il n'est aucunement dans notre pensée d'attribuer une valeur anti-tuberculeuse *exclusive* à l'arsénothérapie organique et de méconnaitre, en quoi ce soit, ses effets antiseptiques généraux; les travaux de M. Bruhl, de M. Bouffe De Saint-Blaise, de M. Bréchot, et des autres Auteurs que nous avons tenu à résumer ci-dessus, montrent, au contraire, de la façon la plus évidente, l'action efficace du Novarsenobenzol dans une série d'affections causées par d'autres microbes et où le bacille de Koch n'est pas en cause.

III

CONDUITE DU TRAITEMENT

I. — Technique d'Administration

Toutes les voies d'introduction classiques sont utilisables : voie buccale, voie sous-cutanée, voie intraveineuse. La voie rectale, à laquelle nous n'avons pas eu l'occasion de recourir, mériterait également d'être essayée.

1° — *Voie gastrique.* C'est cette méthode dont s'est servi M. Bruhl dans ses premiers essais contre la grippe, avec les heureux résultats déjà mentionnés. Il crut devoir l'abandonner, malgré sa commodité et son innocuité, en raison de certains inconvénients d'ordre technique, plus apparents à l'hôpital qu'en clientèle.

Il convient de s'assurer que le malade prend bien le nombre de comprimés prescrit. On conseillera, en outre, en vue d'une absorption parfaite, de fragmenter ou d'écraser le comprimé au moment de la prise; cette précaution, bien que contraire aux premières recommandations des fabricants, s'est révélée utile et dépourvue d'inconvénients à l'égard du tube digestif.

2° — *Voie sous-cutanée.* Les résultats cliniques de cette méthode sont excellents. L'injection est bien tolérée et, contrairement à l'opinion généralement admise, ne provoque, dans la plupart des cas, qu'une douleur plus ou moins marquée, en général supportable et passagère. Deux zônes sont à éviter pour assurer l'indolence de l'intervention : le tissu cellulaire et le muscle.

L'injection sera donc, soit superficielle, strictement hypodermique, soit profonde, juxta-musculaire, à la limite de l'aponévrose.

Dans ces conditions, nous n'avons jamais constaté de réactions locales, sous la forme de rougeur ou de nodules inflammatoires.

3° — *Voie intra-veineuse.* Toutes nos préférences sont acquises à l'injection intraveineuse : elle donne l'assurance d'un dosage rigoureux, d'un effet rapide et d'une action directe profonde, par l'intermédiaire des vaisseaux capillaires.

Seule, une impossibilité matérielle nous amènerait à y renoncer, du moins à l'Hôpital, alors qu'en clientèle on doit tenir compte des préventions du malade et de son entourage.

II. — Posologie

D'accord avec tous les Auteurs qui se sont occupés de la question, nous estimons qu'en matière de thérapeutique anti-infectieuse, il convient de procéder par doses faibles et répétées.

Selon la nature et la gravité des cas, nous avons injecté soit quotidiennement, soit tous les deux jours, 0 gr.15 ou 0 gr.30 de Novarsenobenzol, par la voie intraveineuse.

Lorsqu'on utilise la *voie sous-cutanée*, une dose de 0 gr.15 à chaque séance suffit d'ordinaire.

Par la *voie buccale*, on se sert de comprimés tout préparés, dosés à 0 gr.10 de produit actif à raison de 2 à 3 par jour.

Si l'on voulait, enfin, recourir à la *voie rectale*, il conviendrait d'administrer les mêmes doses que par la voie intraveineuse, dissoutes dans 30 à 40 cc. d'eau bouillie, à introduire dans le rectum au moyen d'une sonde molle, à la suite d'un lavement évacuateur.

Il est préférable de pratiquer les injections à jeun et de ne permettre, pendant les heures qui suivent, qu'une alimentation légère, avec abstention de vin pur et d'alcool au cours du traitement; mais ces prescriptions ont moins de rigueur dans les cas qui nous occupent que lorsqu'on emploie de fortes doses.

III. — Contre-Indications

Nous n'avons jamais observé d'incidents imputables à la médication arsenobenzolée. Aucune crise nitritoïde, complète ou ébauchée, n'a été notée au cours de nos traitements.

N'est-il pas remarquable, d'ailleurs, que les accidents de ce genre ne soient guère signalés que chez des syphilitiques, ce qui

donnerait à penser qu'ils sont peut-être dus uniquement à une destruction massive de spirochètes, capable de provoquer un choc par la libération brusque d'une grande quantité de produits toxiques.

En dépit de l'insuffisance hépatique, presque normale chez les tuberculeux et particulièrement accusée dans l'un de nos cas, la médication arsenicale a été parfaitement supportée.

L'insuffisance rénale ne nous a pas non plus procuré de mécomptes. Il semble, au contraire, que dans certaines néphrites, les néphrites mercurielles, par exemple, les arsenobenzènes présentent une influence favorable, comme en témoigne, parmi d'autres travaux, l'observation suivante, de MM. Bruhl et Michaux.

Une femme est amenée à l'Hôpital dans un état d'anurie complète, provoquée par une injection vaginale de sublimé. Le Novarsenobenzol, injecté en désespoir de cause, à la dose de 0 gr. 90, rétablit rapidement la perméabilité rénale et opéra une véritable résurrection.

Peut-on craindre, d'autre part, que l'arsenic vienne stimuler, à la façon d'un coup de fouet, l'évolution de la tuberculose ? Nous n'avons rien constaté de semblable au cours de nos recherches. On doit, toutefois, signaler la possibilité d'hémoptysies légères; la constatation de quelques crachats rosés ne nous a jamais paru de nature à motiver la suspension ou l'arrêt du traitement; il sera, néanmoins, prudent de s'abstenir de cette médication dans les formes hémoptoïques et, le cas échéant, au cours des périodes menstruelles.

Aucune contre-indication absolue n'existe donc, à notre avis, à l'emploi du Novarsenobenzol dans le traitement de la tuberculose et des maladies infectieuses en général.

L'analyse des urines, pratiquée de temps à autre au cours du traitement, révèlera la présence possible de l'albumine.

Dans les tuberculoses à marche rapide, où la thérapeutique n'aurait pas le temps d'agir efficacement, il sera préférable de s'abstenir du traitement arsenical, comme de toute médication héroïque.

OBSERVATIONS

I.

ULCÉRATIONS PAR TROUBLES TROPHIQUES CHEZ UN VARIQUEUX

M. D... âgé de 56 ans, est soigné depuis le 6 Octobre 1925 pour des ulcérations sanieuses, consécutives à des lésions de grattage insignifiantes. Des séries de pansements au Baume du Pérou, au Tulle gras n'ont amené aucune amélioration.

Le *12 Novembre* on constate, à la face externe de la malléole droite, deux petites ulcérations ovalaires, suintantes, un peu sanieuses, d'un diamètre de 6 millimètres environ, avec des bords irréguliers et déchiquetés. La peau environnante est violacée et œdèmatiée. Sur le reste de la jambe, existent des placards cuivrés et des zones de pigmentation. Dilatations variqueuses.

Douleur spontanée et à la pression. Impotence relative; claudication.

Au point de vue général, on ne note aucun signe clinique de syphilis; la réaction de Wassermann n'a pas été pratiquée.

13 Novembre : Le malade est mis au repos complet. Premier pansement sec à la poudre de Novarsenobenzol.

14 Novembre : La suppuration augmente, tandis que les réactions inflammatoires et douloureuses diminuent. Second pansement.

15 Novembre : Diminution de l'œdème et de la suppuration. Troisième pansement.

17 Novembre : Apparition de bourgeons dans la profondeur de la plaie. Continuation des pansements.

23 Novembre : Les ulcérations n'occupent plus qu'une surface très réduite. En quelques jours la cicatrisation est complète.

II.

INFECTION " POST-PARTUM "

Mlle G... Suzanne, âgée de 22 ans, entre à l'hôpital pour un état infectieux grave, dont le début insidieux, caractérisé par une élévation de température, avec diarrhée et épistaxis, remonte à une vingtaine de jours.

Les signes se sont accentués peu à peu; la constatation de cet état général grave, avec une température de 40°-41° suggère au médecin traitant la possibilité d'une fièvre typhoïde.

Etat actuel, le 3 Novembre : Température : 39°, Pouls dissocié à 60. Prostration, céphalée, insomnie. A l'examen, pas de taches rosées, pas de signes pathologiques du côté du tube digestif. Foie et rate normaux. Fosse iliaque droite sensible à la pression. Cœur et poumons sains.

Pertes vaginales abondantes, ayant le caractère de lochies. Au toucher, cul-de-sac droit empâté et douloureux. La malade déclare avoir fait, il y a 7 mois, un accouchement à terme, suivi d'une infection " post-partum " guérie. Pas d'avortement récent.

Les jours suivants, la température prend un type oscillant et l'état général reste grave.

Une consultation chirurgicale conclut à l'existence d'une rétention de membranes, et à la nécessité d'un curettage, lequel est pratiqué le 15 Novembre.

Le 16 Novembre, la température est à 39°; elle se maintient, du 17 au 19 Novembre, entre 38° et 39°.

19 Novembre : première injection de 0 gr. 15 Novarsenobenzol.

20 Novembre : température, le matin : 37°5; le soir 38°5. Seconde injection, de 0 gr. 30.

21 Novembre : température, le matin 37°3; le soir 37°8 — Troisième injection de 0 gr. 15.

Jusqu'au 29 Novembre, on pratique huit injections, formant une dose totale de 1 gr. 35 de Novarsenobenzol.

La courbe de température continue à osciller entre 37° et 38°, avec un état général satisfaisant.

La malade passe en Chirurgie le 8 Décembre pour traitement ultérieur.

III.

PLEURÉSIE PUTRIDE ET GANGRÈNE PULMONAIRE POST GRIPPALES

M. S... fait, en Mars-Avril 1919 une grippe d'une extrême gravité. Intoxication générale. Adynamie extrême.

Signes fonctionnels importants : dyspnée, toux, abondante expectoration purulente.

A l'examen physique, signes pseudo-cavitaires de l'hemithorax gauche.

Le Dr. Bruhl pose le diagnostic de gangrène pulmonaire post-grippale à forme broncho-pneumonique, avec épanchement purulent. Les Drs. Netter et Gosset, appelés en consultation, décident l'opération.

Le 9 Avril, radioscopie; présence de liquide.

Le 10 Avril, thoracotomie : évacuation de deux litres de pus fétide, avec association aéro-anaérobie.

Les jours suivants, état général très grave : température oscillant entre 39° et 40°. Le malade est considéré comme perdu.

Le 12 Avril, un traitement arsenobenzolé est décidé. Le malade reçoit une douzaine d'injections intraveineuses de Novarsenobenzol à 0 gr.15; en même temps, la plaie opératoire est saupoudrée avec le même produit.

L'état général se relève. La courbe thermique fléchit de 39-40° à 38°. La plaie opératoire se ferme rapidement.

Le malade guérit parfaitement.

En mai 1919, nouvelles poussées thermiques: la plaie se rouvre et se fistulise. Il s'agit d'un séquestre osseux curetté le 8 juillet 1919.

IV.

DILATATION DES BRONCHES

M. C... René, 38 ans, entré à l'Hôpital le 5 Septembre 1925. Atteint depuis fort longtemps de bronchite chronique, occasionnant des congestions pulmonaires à répétition. Amaigrissement net : poids 50 klgr. Etat général médiocre.

Signes fonctionnels : température 38°2. Dyspnée. Toux fréquente avec expectoration sans odeur particulière, se séparant en trois couches par le repos.

Signes physiques : Foyer de congestion pulmonaire à la base gauche. Autres appareils, normaux.

Examen des crachats : pas de bacilles de Koch.

Radioscopie : Opacité pulmonaire trés marquée à gauche, avec de grandes arborisations bronchiques.

Réaction de Wassermann : *positive.*

Les jours suivants, la température se maintient aux environs de 38° ; elle est de 38°4 le 21 Septembre. Première injection de 0 gr. 15 de Novarsenobenzol.

Le 22 Septembre, température 37°4.

Le 23 Septembre, température 37°5. — Seconde injection à 0 gr. 30.

24 Septembre, température : 37°2

25 Septembre, température : 37°4. Troisième injection à 0 gr. 30.

Le 26, température 37°6.

Le 27 Septembre, température : 37°. Quatrième injection à 0 gr. 30.

La température revient à la normale, et les signes de congestion disparaissent. Deux nouvelles injections sont pratiquées et le malade quitte l'hôpital le 2 Octobre, avec un état général très amélioré. Poids 53 Kgs.

V.

CORTICO-PLEURITE TUBERCULEUSE

M. L..., âgé de 35 ans, entre à l'hôpital le 2 Janvier 1926, pour fatigue générale avec fièvre et douleurs dans le côté gauche. Depuis quelques mois, amaigrissement progressif ; asthénie.

Le début relativement brusque de l'état actuel remonte à un mois environ ; le malade est resté alité depuis cette époque.

Signes fonctionnels : Température : 39°2. Dyspnée. Toux quinteuse, sans expectoration.

Signes physiques : L'examen des poumons, donne lieu aux constatations suivantes :

A gauche et en arrière : Sommet, submatité, vibrations diminuées, craquements après la toux. Base : matité hydrique, vibrations très diminuées, pas de souffle.

A droite et en arrière : Sommet ; signes d'infiltration.

En avant : matité des deux sommets.

Donc, signes liquidiens à la base gauche. Le liquide semble peu abondant, mais paraît masquer des lésions pulmonaires sous-jacentes.

Ponction exploratrice : liquide citrin avec lymphocytose.

Radioscopie : Opacité des deux sommets ; aspect tacheté et granité. Signes liquidiens à la base gauche. Diaphragme immobile.

Tension artérielle : 10/7 au sphygmomanomètre de Pachon.

Les jours suivants la température dépasse 39°, sans modification des signes physiques.

Le 9 Janvier, température ; le matin, 39°7 ; le soir 39°3. Première injection de 0 gr. 15 de Novarsenobenzol.

Le 10 Janvier, température ; le matin, 38°5, le soir 38°3.

Le 11, température ; le matin 37°6 ; le soir, 39°1. Seconde injection de 0 gr. 15.

Le 12 Janvier et les jours suivants, la courbe de température oscille entre 38° et 39°, avec tendance à se resserrer.

On donne chaque jour une injection de Novarsenobenzol à 0 gr. 15.

Les signes généraux sont nettement améliorés. La tension artérielle s'est relevée : 12/8. — L'appétit est revenu.

Les signes fonctionnels s'atténuent : disparition du point de côté, sédation de la toux.

D'autre part, la matité des bases diminue et les vibrations reparaissent.

Le 20 Janvier, nouvelle défervescence, de 38° à 37°.

Le 23 Janvier, tous les signes ont à peu près disparu. Les signes physiques sont normaux à la base gauche, sauf quelques frottements. Au sommet les bruits adventices ne se retrouvent pas.

VI.

TUBERCULOSE CAVITAIRE

Mlle P... Yvonne, 18 ans, entrée le 30 Octobre 1924. Malade depuis un an environ : début par une pleurésie. Mauvais état général amaigrissement, poids 44 Kgrs. Asthénie très marquée.

Signes fonctionnels : toux, sueurs, expectoration purulente avec B.K.

Signes physiques : Ramollissement du sommet droit. Grosse géode à gauche, avec gargouillements. (Signes confirmés par la radioscopie).

La courbe thermique présente de grandes oscillations, entre 37°5 -38° d'une part, et 39°-40° d'autre part.

Le 15 Novembre, traitement novarsenobenzolé : une injection de 0 gr. 15 tous les deux jours.

La chute de température ne se manifeste qu'à partir de la 4e injection.

Sept injections sont pratiquées : les oscillations thermiques se resserrent entre 37° et 38°8. Amélioration parallèle des signes généraux et fonctionnels. Poids, le 15 Décembre : 46 Kgs. 500. Psychisme amélioré.

Le 21 Décembre, pneumothorax.

Décès le 23 Décembre.

VII.

TUBERCULOSE CAVITAIRE

Mr. Q... Henri, 35 ans, entre à l'hôpital le 3 Mars 1923. A cessé son travail de couvreur depuis Décembre 1922. Amaigrissement, toux, asthénie, expectoration avec B.K. +++

Respiration soufflante au sommet droit, diminuée au sommet gauche.

Radioscopie : à droite, aspect spongieux de la région sous-claviculaire ; aspect pommelé des deux tiers supérieurs du champ pulmonaire. A gauche, sommet opaque, et pommelures dans toute l'étendue du champ pulmonaire.

2 Mai 1923. — Température à grandes oscillations, entre 37° et 39°. — A l'auscultation, râles humides. Poids : 56 Kgs. 500.

On pratique une série de piqûres de Novarsenobenzol à raison de 0 gr. 15 tous les deux jours, avec une dose totale de 1 gr. 50.

A la fin de Mai, poids : 57 Kgs. Oscillations thermiques resserrées autour de 38°.

En Juin, poids : 58 Kgs. 300.

En Juillet, reprise des grandes oscillations thermiques.

On pratique une nouvelle série d'injections de Novarsenobenzol (dose totale : 1 gr. 20).

Les oscillations se resserrent de nouveau, mais les signes physiques ne tardent pas à s'accentuer ; l'amaigrissement reprend et le malade meurt dans l'hecticité.

VIII.

TUBERCULOSE CAVITAIRE

M. P... Emile, 27 ans, entré le 8 Novembre 1924. Malade depuis le mois de Mars. Amaigrissement de 10 kilogrs. Expectoration avec B. K. Infiltration des deux sommets, plus marquée à droite. Submatité de la base droite.

La radioscopie confirme les signes cliniques.

Les jours suivants, température à grandes oscillations, entre 37° et 39°.

Série d'injections de Novarsenobenzol, avec une dose totale de 1 gr 05. Dès la 5e injection, les oscillations se resserrent entre 37° et 38°.

Les bons effets de la médication sur l'état général sont manifestes.

IX.

TUBERCULOSE CAVITAIRE

M. F... Baptiste Jean, 26 ans, entré le 21 Janvier 1921. Malade depuis 8 mois. Amaigrissement, asthénie, expectoration avec B .K.+++

Lésions bilatérales, surtout marquées à droite : matité et gargouillement.

Radioscopie, le 11 Mars : à droite, grosse opacité, mal limitée, diaphragme fixe. A gauche, marbrures dans toute l'étendue des poumons, température aux environs de 38°.

Vers le 20 Février, poussée thermique : la température s'élève et atteint 39°.

Du 24 au 27 Février, le malade reçoit chaque jour une injection de 0 gr. 15 de Novarsenobenzol (Dose totale : 0 gr. 60). La température descend vers 37°5, mais se relève le 8 Mars avec dyspnée, toux et lassitude.

Du 12 au 17 Mars, nouvelle série de piqûres, comportant 0 gr. 90 de produit.

Quelques crachats rosés, survenus le 13 Mars, ne motivent pas l'interruption du traitement.

La chute thermique s'est faite en deux temps ; les signes fonctionnels se sont amendés.

X.

GANGRÈNE PULMONAIRE GREFFÉE SUR UNE TUBERCULOSE

Mme L... 35 ans, entrée le 10 Décembre 1925, pour un syndrome pulmonaire à allure aiguë.

Antécédents : Mal de Pott à 20 ans. Tuberculose pulmonaire améliorée par un pneumothorax artificiel, il y a 9 ans. Plus récemment : amaigrissement, asthénie. Un examen pour B.K. aurait été positif.

Etat actuel : Début brusque avec dyspnée intense, température élevée, point de côté violent.

A l'examen on constate un état général grave : facies terreux, adynamie, langue saburrale. Température : 39°.

Signes physiques : à la partie moyenne de l'hémithorax droit, syndrome pseudo-cavitaire. Au sommet, signes d'infiltration. Rien à gauche.

Vers le 20 Décembre, expectoration fétide, abondante, à caractère gangrèneux, avec une flore polymorphe : association aéro-anaérobie, streptocoques, staphylocoques, leptothrix. Pas de spirilles. Etat général très médiocre.

Le 4 Janvier 1926, on institue un traitement novarsenobenzolé. Dix injections du 10 au 14 Janvier ; dose totale, 1 gr. 90.

La température tombe difficilement de 38°-39°5 à 38° et se maintient à ce niveau. Légère amélioration des signes généraux. Les signes physiques sont peu influencés par la médication. Néanmoins, l'intoxication semble atténuée, et, le 20 Janvier, tout permet d'espérer une évolution favorable de la maladie.

XI.

TUBERCULOSE PULMONAIRE COMPLIQUÉE DE CIRRHOSE HÉPATIQUE

Mme D..., 49 ans, entre le 18 Novembre 1924, présentant des poussées fébriles, avec anorexie et asthénie. Elle est atteinte, en outre, d'une cirrhose hépatique, d'origine alcoolique et tuberculeuse, sans notion de syphilis.

A l'examen, le 18 Novembre, on trouve une température à 38°, pouls un peu accéléré ; tension artérielle, prise avec l'appareil de Pachon : 13 1/2 /7. Oligurie (500 grs). La malade est amaigrie. Etat général mauvais.

Signes physiques : Foie gros, dur et lisse. Pas d'ascite ni d'œdème, mais circulation collatérale bien visible. Rate grosse. Cœur normal.

Appareil respiratoire : La malade tousse depuis longtemps. Sommet droit : amplitude respiratoire diminuée ; craquements après la toux ; submatité. Base droite : submatité, frottements pleuraux.

La radioscopie confirme ces constatations.

Signes d'insuffisance hépatique ; épistaxis, urobilinurie, subictère.

Pas de signes de syphilis : réflexes normaux, réaction de W. négative.

Les jours suivants, courbe thermique oscillante entre 37° et 38°. Le 2 Décembre, la température s'élève brusquement, elle atteint 38°5 le lendemain, et monte, le 3 et le 4 Décembre, à 39°. Du 4 au 9 Décembre, la malade reçoit chaque jour une injection de 0 gr.10 de Noversenobenzol (dose totale en six injections : 0 gr.90).

La courbe thermique s'abaisse à 37°2-37°5.

La médication est parfaitement tolérée et la malade quitte l'hôpital le 15 Décembre.

XII.

TUBERCULOSE PULMONAIRE CHEZ UN SYPHILITIQUE

P... Julien, 63 ans, entré le 11 Mai 1924. Asthénie, toux persistante, signes d'infiltration au sommet gauche; géode à droite.

Le malade présente en outre une diminution des réflexes avec signe d'Argyll-Robertson.

Réaction de Wassermann positive.

La radioscopie confirme les lésions pulmonaires : à gauche : léger voile apical; à droite, densification du lobe supérieur avec perte de substance. L'aorte paraît allongée et très opaque. Un premier examen des crachats est négatif quant aux B. K. dont une nouvelle épreuve révèle la présence.

Le malade, qui n'a jamais été traité, reçoit une série de Novarsenobenzol : la température, qui oscillait autour de 38°, s'abaisse, à la 5e injection, vers 37°.

L'état général est satisfaisant le 24 Juin, date de la sortie.

XIII.

TUBERCULOSE CAVITAIRE

Mme R..., 34 ans, entrée en Mars 1924. Spélonques au sommet droit; léger souffle, en un point très limité, sous la clavicule. Bon état général.

La malade reçoit une dizaine d'injections de Novarsenobenzol.

Le souffle claviculaire disparaît, et elle quitte l'hôpital en bon état.

CONCLUSIONS

1° — L'action antiseptique " *in vivo* " des composés arsenicaux organiques s'exerce non seulement sur les protozoaires mais aussi sur certains microbes; les effets bienfaisants du Novarsenobenzol, notamment dans le traitement des plaies, de l'infection puerpérale et de la grippe, enregistrés par de nombreux observateurs, rendent cette notion évidente.

2° — Dans les infections pulmonaires, les résultats de l'arsénothérapie sont des plus manifestes. Cette médication a permis d'obtenir des guérisons inespérées dans nombre de cas graves de gangrène pulmonaire et de complications grippales.

3° — Chez les tuberculeux pulmonaires, nous avons constaté l'heureuse influence du Novarsenobenzol, sur la température, les signes fonctionnels et l'état général. L'action directe du médicament sur le bacille de Koch nous a paru indéniable.

4° — Dans un petit nombre de cas, l'auscultation nous a révélé un certain degré d'amélioration des lésions somatiques; la carence presque absolue des thérapeutiques actuelles rend ce fait intéressant.

5° — La technique d'administration utilise les voies classiques et ne présente aucune difficulté. L'emploi de petites doses répétées est recommandable.

Les accidents imputables à la médication novarsenobenzolée sont tout à fait exceptionnels; les contre-indications absolues ou relatives sont extrêmement limitées.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE.

Vu : *le Doyen,*
H. ROGER.

Vu : *le Président,*
P. CARNOT.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Role antiseptique et reconstituant du novarsenobenzol

Bloch. — Action de l'arsenic dans le sang, 1918.

Bruhl et J. Michaux. — Essais *in vitro* du pouvoir antiseptique du Novarsénobenzol. *Société Médicale des Hôpitaux*, 23 janvier 1919.

P. Carnot. — Rapport sur les antiseptiques. *Société de Biologie*, 16 décembre 1918.

Courtade. — Etude à l'ultra-microscope des effets de la solution de Néo-salvarsan à 1/100 sur les microbes de la bouche, 23 mars 1917.

Ch. Fleige. — La toxicité du Salvarsan *Th. Paris*, 1914.

S. Metanilkow. — Rôle des stimulants dans la lutte contre les maladies infectieuses. *Le Bulletin Médical*, 9 janvier 1926.

J. Michaux. — Quelques acquisitions thérapeutiques récentes dans les maladies infectieuses. *L'Œuvre Médico-Thérapeutique*, novembre 1925.

Young-White-Hill et Davis. — *C.R. Soc. Americ. de Pharmac. et de Thérap. exp.*, décembre 1923.

II. — Le novarsenobenzol dans les infections chirurgicales.

Bréchot. — Valeur thérapeutique des injections intraveineuses de Néo-Salvarsan en chirurgie de guerre. *Paris Médical*, 24 mai, 1919.

R. Bréville. — Le Néo-Salvarsan. Son action et son emploi dans diverses affections en dehors de la syphilis. *Thèse Paris*, 1920.

Lacapère et Lenormand. — A propos du traitement des gangrènes par l'Arsénobenzol *Paris Médical*, 28 janvier 1915.

III. — Le novarsenobenzol dans les infections puerpérales.

Bouffe de Saint-Blaise et Joanny. — Le traitement des accidents septiques puerpéraux non localisés. *La Gynécologie*, février 1924.

Joanny. — Le Novarsénobenzol dans l'infection puerpérale. *Thèse Paris* 1923.

Kiehne. — *Zentralbl. f. Gynäkol.* 17 mars 1923.

Levy Solal. — Infection puerpérale et choc colloïdoclasique. *Gynécologie et Obstétrique*, Paris 1921 IV.

Suz. Oriez. — Les fièvres syphilitiques du post-partum. *Thèse Lyon*, 1924.

M. Rivière. — Traitement de l'infection puerpérale par les sels d'arsenic. *Paris Médical*. 20 juin 1925.

Touchard. — Du traitement de l'infection puerpérale par le Novarsénobenzol. *Thèse Paris*, 1923.

Voron, Favre et Grivet. — Les fièvres syphilitiques du post-partum. Fièvre puerpérale et Arsénobenzol. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 mars 1924.

IV. — Le novarsenobenzol dans les infections médicales.

Brühl et Mlle Franck. — Traitement des formes graves de la grippe par le Novarsénobenzol. *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 20 décembre 1918.

Byron et Braunwell. — *British Med. Journal*, 6 mars 1915.

J. A. Capps. — Le traitement arsénical de l'endocardite maligne lente. *The American Journal of the Medical Sciences*, janvier 1923.

Fiessinger. — Traitement du rhumatisme chronique par les injections de Novarsénobenzol. *Journal des Praticiens*, № 31, 1920.

Gérardin. — Les Arsenobenzènes en médecine générale. *Thèse Nancy*, 1921.

Giraud. — Traitement des formes graves de la grippe par le Novarsénobenzol. *Thèse Paris* 1919.

Jorand. — Traitement des complications locales et générales de la blennorrhagie par les injections intraveineuses de sels arsenicaux.

Klemperer. — *Munchener Med. Wochenschr.* № 19.

Leymann. — *Medizin Klinik*, 21 avril 1912.

Michaels. — Traitement des arthrites blennorrhagiques par l'Amino-Arséno-Phénol. *Bruxelles Médical*, juin 1925.

Porter. — Traitement avec succès d'un cas de diabète sucré par le Novarsénobenzol. *The Lancet*, 5 novembre 1920.

Biologie Médicale. — (Avril-Mai 1921). Traitement arsénical du diabète.

V. — Le novarsenobenzol dans la tuberculose.

Bezançon et M. Chevalley. — (5e Congrès national de la Tuberculose, 2-6 janvier 1923). *Revue de la Tuberculose* 1923. Rôle des associations secondaires dans la Tuberculose.

Paul Courmont et Boissel. — Académie de Médecine de Paris, 15 mai 1923. Les associations secondaires dans la Tuberculose.

V. Kohen. — Le Stovarsol dans les affections chroniques des voies respiratoires. *Soc. de Thérapeutique*, 9 décembre 1925.

VI. — Technique.

Jean Minet. — Les injections Novarsénicales sous-cutanées quotidiennes. *Bulletin et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, XXXVI, 9 décembre 1920.